

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Juni 2001 (21.06.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/43728 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/70, KRUMME, Markus [DE/DE]; Feldkircher Strasse 46, 56567 Neuwied (DE).  
31/485
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12093 (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
1. Dezember 2000 (01.12.2000) (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 60 154.2 14. Dezember 1999 (14.12.1999) DE Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.  
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ASMUSSEN, Bodo [DE/DE]; Im Schlossgarten 10, 56170 Bendorf (DE).
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FLAT MEDICINAL PREPARATION FOR TRANSMUCOSAL ADMINISTRATION OF OXYCODON OR A COMPARABLE ACTIVE INGREDIENT IN THE ORAL CAVITY, FOR USE IN PAIN THERAPY AND IN ADDICTION THERAPY

(54) Bezeichnung: FLACHE ARZNEIZUBEREITUNG ZUR TRANSMUCOSALEN VERABREICHUNG VON OXYCODON ODER EINEM VERGLEICHBAREN WIRKSTOFF IN DER MUNDHÖHLE, FÜR DIE ANWENDUNG IN DER SCHMERZ-THERAPIE UND SUCHTTHERAPIE

(57) Abstract: The invention relates to a flat, foil-film, paper or rectangular-shaped medicinal preparation which is degradable in aqueous media and is intended for use in the transmucosal administration of active ingredients in the oral cavity characterized in that said preparation contains oxycodone, or an active ingredient comparable to oxycodone, or a therapeutically suitable salt of oxycodone or of a pharmacologically comparable active ingredient.

(57) Zusammenfassung: Eine flache, in wässrigen Medien zerfallsfähige, folien-, film-, papier- oder oblatenförmige Arzneizubereitung zur transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen in der Mundhöhle ist gekennzeichnet durch einen Gehalt an Oxycodon, oder einem dem Oxycodon vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des oxycodons oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes.

WO 01/43728 A1

Flache Arzneizubereitung zur transmucosalen Verabreichung von Oxycodon oder einem vergleichbaren Wirkstoff in der Mundhöhle, für die Anwendung in der Schmerztherapie und Suchttherapie.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine flächenförmige Arzneizubereitung zur transmucosalen Verabreichung von Oxycodon oder einem pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff im Bereich der Mundhöhle, sowie die Anwendung einer solchen Arzneizubereitung bei der Schmerztherapie und bei der Substitutionstherapie zur Behandlung der Opiat- und Kokainabhängigkeit. Insbesondere betrifft die Erfindung flächenförmige Arzneizubereitungen der genannten Art, die in wässrigen Medien zerfallsfähig und folien-, film-, papier- oder oblatenförmig ausgestaltet sind. Die Erfindung umfaßt ferner Verfahren, welche zur Herstellung derartiger Arzneizubereitungen geeignet sind.

Die Verwendung von Opiaten in der Schmerztherapie stellt besondere Anforderungen an die hierfür eingesetzten Darreichungsformen. Die Hauptschwierigkeit besteht darin, die Dosis dem jeweiligen subjektiven Schmerzerlebnis des einzelnen Patienten anzupassen, d. h. nach Bedarf. Dabei gilt es sowohl zu vermeiden, daß der Patient unzumutbaren Schmerzzuständen ausgesetzt wird, als auch, daß es infolge von Überdosierung zu einer Toleranzentwicklung und möglicherweise zur Abhängigkeit kommt. Aus diesem Grund ist es wünschenswert und notwendig, daß geeignete Wirkstoffe und Darreichungsformen verfügbar sind, welche eine schnell eintretende analgetische Wirkung ermöglichen, um bei Bedarf eine notwendig gewordene Dosisanpassung rasch herbeizuführen. Deshalb sollte sich der Wirkstoff bzw. die Darreichungsform durch eine möglichst kurze Anflutungszeit auszeichnen. Zudem sollte eine solche Darreichungsform so beschaffen sein,

daß sie vom Patienten selbst auf unkomplizierte und gleichzeitig zuverlässige Weise appliziert werden kann.

Herkömmliche Darreichungsformen, wie z. B. Tabletten, welche im Magen zerfallen und dort den Wirkstoff freisetzen, sind deshalb weniger geeignet, da die Wirkung in der Regel erst mit erheblicher Verzögerung eintritt. Bei Tabletten, die bereits im Mund zerfallen und deren Wirkstoff über die Mundschleimhaut aufgenommen wird, ist dieser Nachteil zwar abgemildert, allerdings ist dabei zu beachten, daß ein beträchtlicher Anteil der Wirkstoffzubereitung mit dem Speichel in den Magen gelangt und deshalb nicht für eine schnelle Resorption via Mundschleimhaut zur Verfügung steht. Zudem kommt es nach gastrointestinaler Resorption zu einem relativ raschen metabolischen Abbau des Wirkstoffs in der Leber ("First-pass"-Effekt).

Aus diesen und anderen Gründen sind flache Darreichungsformen, wie z. B. film- oder oblatenförmige Zubereitungen, von Vorteil. Durch die geringe Dicke im Vergleich zur Fläche ergibt sich ein kurzer Diffusionsweg, wenn eine solche Arzneiform beispielsweise auf die Mundschleimhaut appliziert wird. Dies führt zu einer raschen Auflösung der Zubereitung unter Speicheleinwirkung und zu entsprechend schneller Freisetzung des Wirkstoffs, welcher schnell und direkt über die Mundschleimhaut resorbiert werden kann.

Flache Wirkstoffträger wurden bereits für verschiedene Zwecke entwickelt und hergestellt. Als grundlegend für diese Darreichungsform kann die DE-OS 27 46 414 angesehen werden, die ein folienartiges Band aus Wirkstoff, Bindemittel und weiteren Hilfsstoffen beschreibt. Dabei besteht aufgrund der homogenen Dicke, Dichte und Breite ein direkter Zusammenhang zwischen einer Längeneinheit des Bandes und der darin enthaltenen Wirkstoffdosis. Die Vorteile der kon-

tinuierlichen Dosierbarkeit wurden auch von anderen Anmeldern erkannt und in speziellen Einzelvarianten beschrieben. So beschreibt DE-PS 36 30 603 ein flächiges Trägermaterial, z. B. in Form eines Trennpapiers mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei letztere nach Vorzerteilung in Dosiereinheiten vom Trägermaterial dosisweise abziehbar ist.

In der DE-OS 196 52 188 A1 wird eine flache Arzneizubereitung beschrieben, die für die Applikation und Freisetzung des Opiat-Analgetikums Buprenorphin in der Mundhöhle geeignet ist. Allerdings wird bei dieser Darreichungsform ein Großteil der darin enthaltenen Wirkstoffmenge über den Speichel in den Magen transportiert und metabolisiert, da diese Darreichungsform nicht bzw. in nicht ausreichendem Maße mucoadhäsiv ist.

Zwar sind die generellen Vorteile flacher Darreichungsformen im Stand der Technik bekannt, z. B. die bereits erwähnte schnellere Wirkstoffabgabe und einfachere Dosierbarkeit, ferner die Möglichkeit einer diskreten Einnahme, d. h. ohne Zuhilfenahme von Flüssigkeit, ferner Vorteile bei der Herstellung sowie die Möglichkeit der Bedruckung während der Herstellung, wodurch die Einnahmesicherheit erhöht werden kann.

Trotz der geschilderten Vorteile haben sich solche flächenförmige Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt. Vermutlich schätzen viele Hersteller von Pharmazeutika den Nutzen gegenüber herkömmlichen Darreichungsformen für zu gering ein, so daß es nicht lohnenswert erscheint, Produkte dieser Art zu entwickeln und deren arzneimittelrechtliche Zulassung zu betreiben. Hinzu kommt, daß ein hoher Investitionsbedarf entstehen würde, da vorhandene Maschinen und existierendes Know-how für diese neuartigen Produkte nicht genutzt werden könnte. Offensichtlich erscheinen die Kosten

einer solchen Umstellung nicht gerechtfertigt, da der therapeutische oder wirtschaftliche Nutzen dieser flächigen Darreichungsformen gegenüber herkömmlichen Arzneiformen wie z. B. Tabletten gewöhnlich als nicht ausreichend groß eingestuft wird. Insbesondere dann, wenn es sich um einen ohnehin oral applizierbaren Wirkstoff handelt, wird der Aufwand zur Entwicklung einer alternativen Darreichungsform gescheut, selbst wenn die damit verbundenen Vorteile bekannt sind.

10 Zu den analgetischen Wirkstoffen, die sich gut für eine perorale Verabreichung eignen, zählt auch das in der Schmerztherapie seit Jahren erfolgreich eingesetzte Opiat Oxycodon. Nach peroraler Applikation ist es zu zwei Dritteln bioverfügbar, d. h. es erscheint in einem gut wirksamen Ausmaß im Blutkreislauf.

Voraussetzung für eine transmucosale, z. B. buccale oder sublinguale, Applikation im Mundraum ist jedoch, daß die orale Mucosa für den Wirkstoff eine ausreichende Permeabilität aufweist, unter Berücksichtigung der notwendigen Dosis. Die Permeabilität wiederum hängt in hohem Maße von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs ab. Oxycodon ist bereits in geringen Mengen wirksam und weist eine gute perorale Resorption auf, wobei die durchschnittliche Wirkdauer bei 4-6 h liegt. Die Anflutungszeiten bei normaler peroraler Applikation liegt bei 15-30 min. Dieser Zeitraum ist für eine Dosisanpassung nach Bedarf zu lang und bedeutet für den Patienten eine unnötig lange Wartezeit bis zum Eintritt der Erleichterung.

Die Aufgabe der Erfindung bestand deshalb darin, Arzneimittelzubereitungen auf der Basis von und mit den allgemeinen Vorteilen von flächigen Wirkstoffträgern bereitzustellen, welche durch die Kombination mit einem speziellen Wirkstoff

zusätzliche therapeutische und / oder wirtschaftliche Vorteile gegenüber Arzneizubereitungen desselben Wirkstoffs auf der Basis konventioneller Darreichungsformen aufweisen. Dabei soll der genannte Wirkstoff in der Mundhöhle auf eine  
5 Weise freigesetzt werden, ohne daß die im Stand der Technik beschriebenen Nachteile auftreten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, eine Applikationsform für Oxycodon bereitzustellen, die den Wirkstoff in der Mundhöhle freisetzt, ohne die im Stand der Technik beschriebenen Nachteile zu besitzen.  
10 zen. Die Arzneiformen sollen ferner zugleich sicher und einfach anzuwenden sein und den praktischen Anforderungen bei der Schmerztherapie oder Suchtentwöhnungstherapie genügen.

Weiter bestand die Aufgabe der Erfindung darin, Herstellungsverfahren für derartige Zubereitungen anzugeben, welche eine Produktion unter konkurrenzfähigen Bedingungen ermöglicht.  
15

Die Aufgabe wird überraschenderweise gelöst durch eine in  
20 wässrigen Medien zerfallsfähige, flache, folien-, film-, papier- oder oblatenförmige Arzneizubereitung, welche einen Gehalt an Oxycodon, oder einem dem Oxycodon vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des Oxycodons oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes aufweist.  
25

Eine erfindungsgemäße Arzneizubereitung nach Anspruch 1 ist, wie im Folgenden dargelegt wird, einer konventionellen Darreichungsform zur Verabreichung von Oxycodon sowohl unter wirtschaftlichen als auch unter therapeutischen Gesichtspunkten weit überlegen und eignet sich insbesondere  
30 einerseits zur Analgesie bei starken Schmerzzuständen, andererseits aber auch zur Therapie der Opiat- oder Cocainabhängigkeit im Sinne einer Substitutionstherapie oder eines Entwöhnungsprogramms.  
35

Die Arzneizubereitung nach Anspruch 1 kann bei der Applikation direkt mit der Mundschleimhaut in Kontakt gebracht werden. Durch die flächige Ausgestaltung befindet sich sofort nach der Applikation mindestens etwa die Hälfte der ohnehin großen Oberfläche der Darreichungsform unmittelbar auf der Mucosa. Das aus der Zubereitung freigesetzte Oxycodon findet also für den Eintritt in den Körper zwei besonders günstige Faktoren vor, nämlich eine kurze Diffusionsstrecke und eine große Diffusionsfläche.

Bereits bei der einfachsten erfindungsgemäßen Ausgestaltung - wobei die Zerfallszeit wenige Minuten nach Applikation bzw. nach Einbringen in ein wäßriges Medium beträgt - wird sich daher die Überlegenheit eines Oxycodon-enthaltenden Films gegenüber einer Oxycodon-enthaltenden Tablette zeigen. Die vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zubereitungen treten deshalb so deutlich in Erscheinung, da Oxycodon bereits in geringen Dosen wirksam ist. Die vorliegende Erfindung kombiniert die hohe Wirksamkeit des Oxycodons mit der vorteilhaften Freisetzungs- und Abgabekarakteristik von flächenförmigen transmucosalen Darreichungsformen. Damit werden durch die Erfindung Arzneizubereitungen bereitgestellt, die in der Lage sind, ein hochwirksames Analgetikum auf effiziente und schnelle Weise im Körper verfügbar zu machen. Die Erfindung macht sich dabei zunutze, daß die orale Mucosa aufgrund der physikochemischen Charakteristika des Oxycodons eine gute Permeabilität für diesen Wirkstoff aufweist, weshalb dieser für eine buccale oder sublinguale Applikation besonders gut geeignet ist.

Durch die nur kurze Zeitverzögerung zwischen der Applikation der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung und der Aufnahme in den Organismus erfährt der Patient eine schnell eintretende Erleichterung, und er kann sich bei Bedarf weitere



Dosiseinheiten der Arzneizubereitung zuführen, um so die Dosis stufenweise - nach Bedarf - zu erhöhen, so daß eine unangemessen hohe Dosierung oder Überdosierung vermieden werden kann. Es ist also möglich, die auftretenden Schmerz-  
5 empfindungen gewissermaßen bedarfsgerecht zu "titrieren". Eine solche Vorgehensweise ist auch zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung angebracht.

Vorzugsweise wird die erfindungsgemäße Arzneizubereitung  
10 zur transmucosalen Verabreichung von Oxycodon oder seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze oder anderer pharmakologisch akzeptabler Derivate des Oxycodons verwendet. Wenn auch Oxycodon - gegebenenfalls in Form eines seiner therapeutisch akzeptablen Salze - der am meisten bevorzugte  
15 Wirkstoff ist, schließt die Erfindung auch solche Wirkstoffe mit ein, die dem Oxycodon pharmakologisch ähnlich oder vergleichbar sind, da die beschriebenen Vorteile der Erfindung, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, auch hier zum Tragen kommen können. Als weitere geeignete Wirkstoffe,  
20 "die dem Oxycodon pharmakologisch ähnlich oder vergleichbar sind", werden insbesondere solche verstanden, die den Opiaten oder Opioiden zuzurechnen sind, da viele von ihnen nicht nur pharmakodynamische, sondern auch pharmakokinetische Ähnlichkeiten mit Oxycodon aufweisen, d. h. Wirksam-  
25 keit bei relativ niedriger Dosis, gute Membrangängigkeit und hoher First-Pass-Effekt. Besonders bevorzugt sind aus dieser Wirkstoffgruppe Morphin- oder Dihydromorphinderivate sowie Substanzen aus der Methadon- und Fentanylgruppe.

30 Die Wirkstoffabgabe erfolgt bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen auf dem Wege der Permeation durch die orale Mucosa. Voraussetzung hierfür ist, daß die flächige Zubereitung während der Applikationsdauer, d. h. möglichst bis zur erfolgten Auflösung bzw. Zerfall der Zubereitung, in engem  
35 Kontakt mit der Mucosa steht. Durch die Auswahl geeigneter

- Hilfsstoffe läßt sich ein verbesserter Kontakt der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung mit der Mundschleimhaut herbeiführen. Deshalb enthält die Arzneizubereitung gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung einen haftungsvermittelnden Hilfsstoff oder ein Hilfsstoffgemisch, welches der Zubereitung bio- oder mucoadhäsive Eigenschaften verleiht. Von bestimmten pharmazeutisch gebräuchlichen, oral applizierbaren Hilfsstoffen ist bekannt, daß sie schleimhauthaftende Eigenschaften aufweisen. Beispiele für solche mucoadhäsiven Substanzen sind Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose, Traganth, Alginsäure, Gelatine und Gummi arabicum. Darüber hinaus ist von verschiedenen nicht mucoadhäsiven Stoffen bekannt, daß sie in bestimmten Mischungsverhältnissen ebenfalls mucoadhäsive Eigenschaften ausbilden. Ein Beispiel für ein solches Gemisch ist Glycerinmonooleat/Wasser im Verhältnis 84:16 (Engström et al., Pharm. Tech. Eur. 7 [1995], Nr. 2, S. 14-17).
- Bei der Verwendung bio- oder mucoadhäsiver Hilfsstoffe ist ein zwei- oder mehrschichtiger Aufbau der Darreichungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung zu bevorzugen. Dadurch, daß nur die der Mundschleimhaut zugewandte bzw. mit dieser in Kontakt befindliche Schicht oder Schichten mucoadhäsiv ausgerüstet ist bzw. sind, nicht aber die distal oder außen gelegene Schicht oder Schichten, kann vermieden werden, daß die Zubereitung während der Anwendungsdauer verschiedene Schleimhautpartien miteinander verklebt, was zu erheblichen Mißempfindungen bei der Anwendung führen würde. Bevorzugte Ausführungsformen sind deshalb zwei- oder mehrschichtig aufgebaut, wobei eine der beiden Schichten, bzw. bei mehrschichtigem Aufbau eine der Schichten, bio- oder mucoadhäsive Eigenschaften besitzt.

Bei Ausführungsformen, welche neben mucoadhäsiven auch nicht mucoadhäsive Schichten enthalten, werden die letztgenannten vorzugsweise so ausgestaltet, daß sie eine im Vergleich zur bio- oder mucoadhäsiven Schicht geringere Permeabilität für den Wirkstoff besitzt bzw. besitzen. Hierdurch kann vermieden werden, daß Wirkstoff in den Speichel der Mundhöhle freigesetzt wird, was zu Wirkstoffverlusten führen würde.

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch solche Zubereitungen, welche zusätzlich zu Oxycodon oder einem vergleichbaren Wirkstoff mindestens einen weiteren Wirkstoff zur transmucosalen Applikation enthalten. Eine solche Zubereitung kann in mehrfacher Hinsicht vorteilhaft sein. Zum einen ist es eine anerkannte Methode zur Behandlung mehrerer gleichzeitig auftretender Symptome oder Zustände, eine fixe Wirkstoffkombination in einem einzigen Medikament zu verabreichen. Hierzu lassen sich beliebige, therapeutisch sinnvolle Wirkstoffe in die erfindungsgemäße Zubereitung einarbeiten. Zum anderen ist die in einer weiteren Ausführungsform der Erfindung vorgesehene Kombination eines Opiatwirkstoffes mit einer anderen Substanz, welche die spezifischen Risiken einer Opiatverabreichung reduzieren kann, besonders sinnvoll und vorteilhaft. So lassen sich beispielsweise Opiatantagonisten - oder auch partielle Opiatantagonisten - , wie z. B. Nalbuphin, Naloxon, Naltrexon oder Levallorphan mit dem Opiatwirkstoff kombinieren, was zur Folge hat, daß die Sucht- bzw. Gewöhnungsgefahr durch die wiederholte Verabreichung der Zubereitung dadurch verringert wird, daß sich die Dosis nicht steigern läßt, ohne gleichzeitig eine Steigerung des antagonistischen Effekts in Kauf zu nehmen. Der Erfolg einer solchen Strategie wird im wesentlichen von der Wahl eines geeigneten Antagonisten sowie des Dosisverhältnisses in der Zubereitung abhängen.

Um einer mißbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung keinen Vorschub zu leisten, wird die erfindungsgemäße Arzneizubereitung vorzugsweise dosisweise vorzerteilt und voneinander separiert in einer geeigneten Verpackung  
5 vorliegen, so daß zur Entnahme einer Dosisseinheit jeweils diese entnehmbar gemacht wird, beispielsweise in Form einer Blisterpackung, in welcher jede Dosisseinheit in einem Tiefziehnapf einzeln eingesiegelt ist.

Im Rahmen von Programmen zur Behandlung der Opiat- oder Co-  
10 cainabhängigkeit kann es jedoch auch sinnvoll sein, z. B. den betreuenden Ärzten die Zubereitung in Form von Verpackungseinheiten anzubieten, in denen sie als unzerteiltes blatt- oder bandförmiges Material vorliegt, von welchem sich die Dosisseinheiten zum Zwecke der Applikation abteilen  
15 lassen. Dies erleichtert eine Massenapplikation und gibt den verabreichenden Ärzten die Möglichkeit, unterschiedliche Dosisseinheiten je nach Dosisbedarf aus ein und demselben Material abzutrennen.

20 Da von der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung ein gegenüber bekannten Zubereitungen erhöhtes Ausmaß an Bioverfügbarkeit zu erwarten ist, muß die Dosierung gegebenenfalls angepaßt werden. Im Falle des Oxycodons wird die analgetische Einzeldosis bei 5 bis 20 mg liegen, für die Anwendung  
25 in der Suchttherapie bzw. Substitutionstherapie jedoch möglicherweise deutlich höher.

Die Herstellung der Arzneizubereitungen erfolgt erfindungsgemäß in mehreren Schritten. Zur Herstellung eines bahnförmigen Ausgangsmaterials, aus dem schließlich entweder die  
30 Einzeldosen oder aber ganze Verpackungseinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden, sind zwei grundlegende Verfahrensvarianten geeignet. Die erste Gruppe von Verfahren umfaßt jene, bei denen mit wäßrigen bzw. lösemittelhaltigen Flüssigkeiten, welche teilweise eine erhöhte  
35

Viskosität aufweisen können, ein Band oder eine Prozeßfolie gleichmäßig beschichtet und anschließend einem Trocknungsprozeß unterworfen wird. Hierzu wird zunächst die Beschichtungsmasse hergestellt, wozu mindestens ein wasserlösliches, zur Filmbildung befähigtes Polymer, sowie der oder die Wirkstoffe und eine geeignete, verdampfbare Flüssigkeit innig gemischt werden müssen. Bedarfsweise können weitere Hilfsstoffe, wie zerfallmodifizierende Polymere, bio- oder mucoadhäsive Hilfsstoffe, Weichmacher, Füllstoffe, texturvermittelnde Substanzen, Pigmente, Farbstoffe, Geschmackskorrigenzien, Löslichkeitsvermittler, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Glättungsmittel, Mattierungsmittel, Zerfallbeschleuniger etc. eingearbeitet werden.

Alternativ läßt sich das bahnförmige Ausgangsmaterial durch thermoplastische Formung, d. h. ohne Zuhilfenahme von Flüssigkeiten, herstellen. Hierzu gehören alle Hot-Melt-Beschichtungsverfahren und alle Extrusionsverfahren. Eine Voraussetzung ist in diesem Fall, daß das zur Filmbildung befähigte Polymer oder Polymergemisch thermoplastisch formbar ist. Die erforderlichen Zutaten werden gemischt und unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme durch Extrudieren, Blasen oder durch Beschichten von Bändern oder Folien geformt und nach dem Erstarren der weiteren Verarbeitung zugeführt.

Für die Herstellung von erfindungsgemäßen Zubereitungen mit mehrschichtigem Aufbau eignen sich entsprechend modifizierte Verfahren, wobei es unerheblich ist, ob mehrere bahnförmige Materialien gleichzeitig oder nacheinander hergestellt und zusammengefügt werden.

30

35

## Ansprüche

1. Flache, in wässrigen Medien zerfallsfähige, folien-, film-, papier- oder oblatenförmige Arzneizubereitung zur transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Oxycodon, oder einem dem Oxycodon vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des Oxycodons oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes.
2. Arzneizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Zusatz eines haftungsvermittelnden Hilfsstoffes oder Hilfsstoffgemisches mit bio- oder mucoadhäsiven Eigenschaften ausgerüstet ist.
3. Arzneizubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwei- oder mehrschichtig aufgebaut ist, wobei eine der beiden Schichten, bzw. bei mehrschichtigem Aufbau eine der Schichten, bio- oder mucoadhäsive Eigenschaften besitzt.
4. Arzneizubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die nicht bio- oder mucoadhäsive(n) Schicht oder Schichten eine im Vergleich zur bio- oder mucoadhäsiven Schicht geringere Permeabilität für den Wirkstoff besitzt bzw. besitzen.
5. Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen weiteren Wirkstoff zur transmucosalen Applikation enthält.
6. Arzneizubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der besagte weitere Wirkstoff geeignet ist, eine Abhängigkeit von Opiaten zu verhindern, abzumildern oder zu verzögern.

7. Arzneizubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der besagte weitere Wirkstoff zumindest partiell als Opiat-Antagonist wirken kann.

5

8. Arzneizubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der besagte weitere Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, welche Nalbuphin, Naloxon, Naltrexon und Levallorphan umfaßt.

10

9. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als unzerteiltes, blatt- oder bandförmiges Material vorliegt, von welchem sich Dosiseinheiten zum Zwecke der Applikation ab-

15

10. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie dosisweise vorzerteilt vorliegt.

20

11. Arzneizubereitung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie pro Dosiseinheit einen Wirkstoffgehalt aufweist, der zur Analgesie geeignet ist, vorzugsweise einen Wirkstoffgehalt von 5-20 mg pro Dosiseinheit.

25

12. Arzneizubereitung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie pro Dosiseinheit einen Wirkstoffgehalt aufweist, der zur Opiat- oder Cocain-Substitutions-therapie geeignet ist.

30

13. Verfahren zur Herstellung von Arzneizubereitungen nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch folgende Schritte:

- 5 a) Herstellung einer Lösung, welche den oder die Wirkstoff(e) und ein zur Filmbildung befähigtes Polymer, gegebenenfalls in Gegenwart weiterer gelöster oder suspendierter Hilfsstoffe, in einem geeigneten hydrophilen Lösemittel enthält;
- 10 b) Auftragen der so erhaltenen Lösung oder Suspension mit gleichmäßiger Dicke auf ein Band oder eine Prozeßfolie in einem kontinuierlichen Verfahren;
- c) Entfernen des Lösemittel, wodurch ein blatt- oder bandförmiges Ausgangsmaterial entsteht;
- 15 d) Abteilen der Dosis- oder Mehrdoseneinheiten aus dem blatt- oder bandförmigen Ausgangsmaterial durch Schneiden oder Stanzen.

14. Verfahren zur Herstellung von Arzneizubereitungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, gekennzeichnet durch folgende Schritte:

- 25 a) Herstellung einer zur thermoplastischen Formung geeigneten Mischung, welche den oder die Wirkstoff(e) und ein wasserlösliches, thermoplastisches, zur Filmbildung befähigtes Polymer, sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe enthält;
- b) Formung dieser Mischung unter Einwirkung von Wärme und/oder Druck zu einem blatt- oder bandförmigen Ausgangsmaterial;
- 30 c) Abteilen der Dosis- oder Mehrdoseneinheiten aus dem blatt- oder bandförmigen Ausgangsmaterial durch Schneiden oder Stanzen.



15. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere gleichzeitig oder nacheinander hergestellte blatt- oder bandförmige Ausgangsmaterialien zu einem mehrschichtigen Laminat zusammengefügt werden, aus dem durch Schneiden oder Stanzen die Dosis- oder Mehrdoseneinheiten abgeteilt werden.
16. Verwendung einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines oral applizierbaren Arzneimittels zur Schmerzbehandlung.
17. Verwendung einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines oral applizierbaren Arzneimittels zur Opiat- oder Cocain-Substitutionstherapie oder -entwöhnungstherapie.
18. Methode zur Behandlung von Schmerzzuständen durch Applikation einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 auf die Mundschleimhaut.
19. Methode zur Behandlung von Opiat- oder Cocain-Abhängigkeit im Rahmen einer Entwöhnungs- oder Substitutionstherapie durch Applikation einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 auf die Mundschleimhaut.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/12093

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/70 A61K31/485		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X  Y Y	DE 196 52 188 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 18 June 1998 (1998-06-18) column 2, line 30 -column 2, line 38 column 3, line 3 -column 3, line 12 column 4, line 2 -column 4, line 17 claims 1-15 <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">           ---            -/--         </div>	1-19   1-15 1-15
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">10 April 2001</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">10 3.05.01</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Borst, M</div>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern/ al Application No  
PCT/EP 00/12093

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>PARODI B ET AL: "BUCCOADHESIVE OXYCODONE HYDROCHLORIDE DISKS: PLASMA PHARMACOKINETICS IN HEALTHY VOLUNTEERS AND CLINICAL STUDY"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, vol. 44, no. 2, 1 September 1997 (1997-09-01), pages 137-142, XP000699698 ISSN: 0939-6411</p>	1,2,10, 11,16,18
Y	<p>page 137, paragraph 1 -page 138, paragraph 1</p>	1-15
Y	<p>page 138, paragraph 2.5. -page 139, paragraph 2.6.1.</p>	1-15
Y	<p>page 141, paragraph 4 -page 141, paragraph 4</p>	1-15
A	<p>--- WO 90 04965 A (ALZA CORP) 17 May 1990 (1990-05-17) page 2, line 27 -page 3, line 2 page 4, line 14 -page 4, line 27 -----</p>	1-19

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/12093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19652188 A	18-06-1998	AU 5653298 A WO 9826780 A EP 0949925 A NO 992907 A	15-07-1998 25-06-1998 20-10-1999 14-06-1999
WO 9004965 A	17-05-1990	US 5236714 A AT 94064 T AU 621952 B AU 4500489 A CA 1336488 A DE 68909056 D DE 68909056 T EP 0441833 A ES 2017195 A GR 89100636 A,B IE 63251 B JP 2744102 B JP 4501412 T KR 142205 B NZ 231001 A PT 92166 A,B	17-08-1993 15-09-1993 26-03-1992 28-05-1990 01-08-1995 14-10-1993 05-01-1994 21-08-1991 01-01-1991 31-12-1990 05-04-1995 28-04-1998 12-03-1992 01-06-1998 26-11-1991 31-05-1990

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12093

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/70 A61K31/485

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 52 188 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 18. Juni 1998 (1998-06-18)	1-19
Y	Spalte 2, Zeile 30 - Spalte 2, Zeile 38	1-15
Y	Spalte 3, Zeile 3 - Spalte 3, Zeile 12 Spalte 4, Zeile 2 - Spalte 4, Zeile 17 Ansprüche 1-15	1-15
	---	
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. April 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03.05.01

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Borst, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12093

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>PARODI B ET AL: "BUCCOADHESIVE OXYCODONE HYDROCHLORIDE DISKS: PLASMA PHARMACOKINETICS IN HEALTHY VOLUNTEERS AND CLINICAL STUDY"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, Bd. 44, Nr. 2, 1. September 1997 (1997-09-01), Seiten 137-142, XP000699698 ISSN: 0939-6411</p>	1,2,10, 11,16,18
Y	Seite 137, Absatz 1 -Seite 138, Absatz 1	1-15
Y	Seite 138, Absatz 2.5. -Seite 139, Absatz 2.6.1.	1-15
Y	Seite 141, Absatz 4 -Seite 141, Absatz 4	1-15
A	<p>WO 90 04965 A (ALZA CORP)  17. Mai 1990 (1990-05-17)  Seite 2, Zeile 27 -Seite 3, Zeile 2  Seite 4, Zeile 14 -Seite 4, Zeile 27</p>	1-19

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12093

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19652188 A	18-06-1998	AU 5653298 A	15-07-1998
		WO 9826780 A	25-06-1998
		EP 0949925 A	20-10-1999
		NO 992907 A	14-06-1999
WO 9004965 A	17-05-1990	US 5236714 A	17-08-1993
		AT 94064 T	15-09-1993
		AU 621952 B	26-03-1992
		AU 4500489 A	28-05-1990
		CA 1336488 A	01-08-1995
		DE 68909056 D	14-10-1993
		DE 68909056 T	05-01-1994
		EP 0441833 A	21-08-1991
		ES 2017195 A	01-01-1991
		GR 89100636 A,B	31-12-1990
		IE 63251 B	05-04-1995
		JP 2744102 B	28-04-1998
		JP 4501412 T	12-03-1992
		KR 142205 B	01-06-1998
		NZ 231001 A	26-11-1991
		PT 92166 A,B	31-05-1990